

INFECCION INTRAABDOMINAL Y NUEVAS QUINOLONAS

CESAR A. GNOCCHI

5^a Cátedra de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen La infección intraabdominal (IIABD) se define como la presencia de un proceso infeccioso en la cavidad peritoneal. Puede ser local o tener repercusión sistémica, generando disfunción orgánica múltiple. La mayoría de los estudios refieren una mortalidad del 30% en las IIABD severas. La peritonitis secundaria se produce por pérdida de la integridad del aparato gastrointestinal, que contamina con gérmenes la cavidad peritoneal. Son invariablemente infecciones polimicrobianas, predominando bacilos Gram negativos anaerobios facultativos y anaerobios. El pronóstico de la peritonitis depende de la lucha entre dos fuerzas: la inmunidad local y sistémica del huésped por un lado y el volumen, naturaleza y duración de la contaminación por el otro. Los microorganismos y sus productos estimulan las defensas celulares del huésped y activan numerosos mediadores inflamatorios que son responsables de la sepsis. El tratamiento antibiótico de las peritonitis secundarias debe actuar principalmente sobre *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*. La administración empírica adecuada y precoz de antibióticos contra estas bacterias está bien establecido. Es necesario considerar si la infección es localizada o generalizada y si se acompaña o no de disfunción orgánica. Debe también considerarse en la elección del esquema antibiótico si la peritonitis es extra o intrahospitalaria. En las infecciones leves o moderadas adquiridas en la comunidad pueden utilizarse combinaciones como metronidazol-ceftriaxona, metronidazol-gentamicina o monodroga como ampicilina-sulbactam. En las peritonitis graves intrahospitalarias, el imipenem o la combinación piperacilina-tazobactam son efectivas. Las nuevas quinolonas como trovafloxacin o clinafloxacin, que tienen excelente actividad contra los gérmenes anaerobios y aerobios que producen las IIABD, podrían ser efectivas en su tratamiento. Son necesarios futuros ensayos clínicos para determinar su utilidad. Las peritonitis terciarias representan una respuesta inflamatoria sistémica con falla multiorgánica originada por activación descontrolada de la cascada inflamatoria. Es considerada una inflamación peritoneal y sistémica persistente. Los antibióticos y las re-intervenciones quirúrgicas parecen tener poca utilidad en esta situación.

Abstract *Intra-abdominal infection and new quinolones.* Intra-abdominal infection is defined as the presence of an infectious process within the peritoneal cavity. It may be local or have a systemic consequence generating multiple organic disfunction. Most of the studies report a mortality of 30% in severe intra-abdominal infection. Secondary peritonitis is caused by the loss of integrity of the gastrointestinal apparatus, which contaminates with pathogens the peritoneal cavity. Invariably they are polymicrobial infections, mostly due to facultative anaerobic and anaerobic Gram negative bacilli. Prognosis of peritonitis depends on the struggle between two forces: local and systemic immunity of the host and the volume, nature and length of the contamination. Microorganisms and their products stimulate cellular defenses in the host and activate numerous inflammatory mediators responsible for sepsis. Antibiotic treatment of secondary peritonitis must act mainly against *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis*. The adequate and early empirical administration of antibiotics against these bacteria is well established. It is necessary to consider if the infection is localized or generalized and if it is accompanied or not by organic disfunction. It also has to be taken into account if peritonitis is community or hospital-acquired when choosing the antibiotic scheme. In community-acquired peritonitis with low to moderate infections a combination of metronidazole-ceftriaxone, metronidazole-gentamycin or a monodrug like ampicillin-sulbactam may be used. In severe hospital-acquired peritonitis imipenem or the combination piperacillin-tazobactam are effective. New quinolones such as trovafloxacin or clinafloxacin, with excellent activity against aerobes and anaerobes producing intra-abdominal infections, may be effective. Future clinical trials are needed to determine their utility. Tertiary peritonitis represent a systemic inflammatory response with multiorgan failure due to the uncontrolled activation of the inflammatory cascade. It is considered a persistent, systemic peritoneal inflammation. Antibiotics and new surgery do not seem to be useful in this situation.

Key words: Intra-abdominal infection, peritonitis, trovafloxacin

Dirección postal: Dr. César A. Gnocchi, 5^a Cátedra de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Avenida Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-1-961-8690.

La infección intraabdominal (IIABD) se define como la presencia de un proceso infeccioso en la cavidad peritoneal producido por microorganismos identificados. Existe una respuesta inflamatoria del peritoneo a los organismos y sus toxinas, resultando en un exudado purulento que contiene fibrina y leucocitos polimorfonucleares (PMN). La IIABD no es solamente una infección local sino que habitualmente puede tener repercusión sistémica generando disfunción múltiple de órganos^{1,2}.

La mayoría de los estudios refieren una mortalidad de aproximadamente el 30% en las IIABD severas³. Cuando el paciente tiene disfunción de órganos, la mortalidad es superior al 50%⁴. La clasificación de las IIABD se presenta en la Tabla 1.

La peritonitis primaria ocurre en pacientes con ascitis por hipertensión portal y el inóculo es monobacteriano, aeróbico y se encuentra en baja concentración. No será discutida en este artículo.

La peritonitis secundaria se produce por pérdida de la integridad del aparato gastrointestinal, que contamina con gérmenes la cavidad peritoneal. Son invariablemente infecciones polimicrobianas, predominando bacilos Gram negativos facultativos y anaerobios.

La perforación de una víscera hueca es la etiología más frecuente como: apendicitis, colecistitis, diverticulitis, úlcera péptica perforada. La isquemia, la infiltración neoplásica o la inflamación (enfermedad inflamatoria intestinal) también debilitan la pared intestinal y la producen. La dehiscencia de las anastomosis quirúrgicas, los procesos inflamatorios adyacentes (pancreatitis, enfermedad inflamatoria pelviana) y los traumatismos abdominales pueden ser también causa de peritonitis secundaria. Estas peritonitis pueden ser localizadas o generalizadas. El grado de diseminación intraperitoneal depende de la etiología, localización y magnitud de la lesión, de la duración de la enfermedad antes de la terapia y de la eficacia de los mecanismos de defensa local y sistémicos⁵.

La peritonitis terciaria es una infección peritoneal persistente y se produce cuando el huésped es incapaz de

contener la infección por deterioro de sus mecanismos de defensa. Es un estado tardío y grave de IIABD. Los pacientes tienen cuadro clínico de sepsis sin la presencia de un foco infeccioso bien definido y son sometidos a laparotomías con el objeto de drenar colecciones intraperitoneales residuales. El cultivo peritoneal puede ser: 1) estéril, 2) desarrollar gérmenes de baja patogenicidad local u hongos o 3) con aislamiento de microbios altamente virulentos^{6, 9}. El absceso intraabdominal es una colección localizada de material purulento separado del resto de la cavidad peritoneal por bridas, asas de intestino, epiplón u otras vísceras. Representa un proceso por el cual el huésped limita los gérmenes a un espacio previniendo la diseminación de la infección. *Bacteroides fragilis* es el germen anaerobio más frecuentemente aislado de las infecciones intraabdominales. Origina abscesos por sí solo en modelos animales, mientras que la mayoría de otras especies de *Bacteroides* deben actuar sinérgicamente con un organismo anaerobio facultativo para su formación^{10, 11}.

Microbiología de la peritonitis

En las peritonitis secundarias, la infección es producida por una flora mixta con aerobios y anaerobios. El número y tipo de bacterias cultivadas del peritoneo en la IIABD dependen de la flora del órgano enfermo o perforado. La concentración bacteriana aumenta progresivamente desde el esófago al colon¹.

Esófago y estómago: la concentración es de alrededor de 1000 microorganismos por ml de líquido. La flora se compone de *Streptococcus* a-hemolíticos, lactobacilos y Gram negativos aerobios. Los anaerobios son escasos y no se halla *Bacteroides fragilis*.

Cuando el pH del jugo gástrico se eleva (uso de antagonistas de la histamina o inhibidores de la bomba de protones, síndrome pilórico), aumenta la concentración bacteriana. En la aclorhidria el recuento es de alrededor de 100000 a 10 millones de bacterias por ml.

Duodeno y yeyuno: el recuento bacteriano oscila entre 1000 y 10000 por ml, agregándose especies como *Enterobacter* y algunos tipos de *Bacteroides*. El íleo de cualquier origen incrementa los niveles bacterianos.

Colon y recto: la materia fecal está compuesta por gérmenes en 2/3 de su peso. Se identifican entre 400 y 500 especies de organismos. *Streptococcus sp.*, *Escherichia coli*, cocos anaerobios, *Clostridium sp.* y *Bacteroides fragilis* son los más comunes. Se hallan entre 3000 y 10.000 gérmenes anaerobios por cada aerobio. El conocimiento de los tipos y de la concentración de bacterias patógenas que habitan los distintos segmentos del tubo digestivo sirve para establecer un diagnóstico presuntivo de los gérmenes probables antes de tener los resultados de los cultivos¹².

TABLA 1.- Infección intraabdominal.
Clasificación.

1.- <i>Peritonitis primaria</i>
a) Espontánea
b) Por diálisis peritoneal
2.- <i>Peritonitis secundaria</i>
a) Perforación del tracto gastrointestinal
b) Postoperatoria
c) Postraumática
3.- <i>Peritonitis terciaria</i>
4.- <i>Absceso intraabdominal</i>

TABLA 2.- Principales microorganismos G aislados en infecciones intraabdominales

Peritonitis secundaria	Gérmenes aerobios	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Streptococcus faecalis sp.</i> <i>Proteus sp.</i> <i>Enterobacter sp.</i>
	Gérmenes anaerobios	<i>Bacteroides (B. Fragilis)</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Clostridium sp.</i>
	Gérmenes aerobios o anaerobios intrahospitalarios	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Providencia</i>
Peritonitis terciaria		<i>Stafilococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Candida sp.</i>

Debido a la urgencia que representan las peritonitis secundarias y a que los resultados de los cultivos tardan varios días en conocerse, el tratamiento antibiótico empírico debe ser iniciado inmediatamente después del diagnóstico¹³.

La flora intestinal puede ser modificada por otros factores como: edad, dieta, operaciones previas, desnutrición, pH gástrico, motilidad del intestino.

En la mayoría de los estudios de peritonitis secundarias se aíslan entre 2 y 3 especies de aerobios por muestra. El número de especies de anaerobios depende de la metodología empleada en la recolección y procesamiento de las muestras, oscilando entre 4 y 9 en cada una^{14,15}.

Los principales organismos aislados en las infecciones intraabdominales se detallan en la Tabla 2.

Infecciones intraabdominales experimentales

Los estudios experimentales de las infecciones intraabdominales han contribuido a la comprensión de su fisiopatología, microbiología y terapéutica.

Weinstein fue el primero en demostrar, en ratas, que el inóculo bacteriano colónico colocado en la cavidad peritoneal producía una enfermedad en dos etapas. En la primera, 37% de los animales se morían de peritonitis aguda y los que sobrevivían desarrollaban abscesos intraabdominales. El tratamiento con gentamicina, activa contra gérmenes aerobios, disminuía la mortalidad temprana al 4%. El 98% de los sobrevivientes formaban abscesos. Por otro lado, el tratamiento con clindamicina, con

actividad antianaerobia no afectaba la mortalidad temprana (35%) pero reducía la formación de abscesos al 5%. Una combinación de gentamicina con clindamicina pareció racional como tratamiento¹⁶.

En este modelo, *Escherichia coli* es responsable de sepsis y mortalidad con peritonitis temprana y la sinergia *B. fragilis* junto con *E. coli* y posiblemente con otros gérmenes como el *Enterococcus*, es la responsable de los abscesos intraabdominales tardíos.

Esta sinergia aerobia-anaerobia ha sido reconocida en infecciones mixtas^{17, 18}. Nichols^{19, 20} demostró que la mortalidad de las ratas aumentaba en relación a la cantidad del inóculo bacteriano del peritoneo. Los resultados de estos estudios indican que los antibióticos de amplio espectro con cobertura aerobia-anaerobia disminuyen la mortalidad de los animales con gran inóculo, comparándolos con el grupo control. En cambio, todos los antibióticos simples o en combinación ensayados disminuían la mortalidad de las ratas con menor inóculo intraperitoneal.

El *Enterococcus* es cultivado a partir de alrededor de un 20% de las infecciones peritoneales.

Se ha demostrado que la terapia antibiótica que actúa contra *E. coli* y *B. fragilis* reduce las colonias de *Enterococcus*, por lo que no sería necesario agregar otro antibiótico contra estas especies.

La mayoría de los estudios clínicos sugieren que los pacientes con inmunidad conservada son resistentes a las infecciones por *Enterococcus* intraperitoneales²². Sin embargo, en los enfermos con mecanismos locales de defensa alterados, en aquellos que reciben antibióticos en forma prolongada o que no poseen acción sobre los *Enterococcus*, estos gérmenes emergen como oportunistas intrahospitalarios patógenos^{23, 24}.

La edad del paciente, el nivel del score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), los días de internación antes de la infección y las peritonitis postoperatorias, predicen también la presencia de *Enterococcus*. Se desconoce si la inclusión de un antibiótico con actividad contra este germen mejora el pronóstico de los enfermos de alto riesgo²⁵.

Otros patógenos altamente resistentes han sido encontrados en este grupo de pacientes críticos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida*^{26,27}.

La presencia de estos organismos, junto con el cuadro clínico de sepsis severa con disfunción de órganos, sirven como marcadores de peritonitis difusa persistente. Estas bacterias, cuando se aíslan del peritoneo de pacientes críticos con déficit inmunológico, deben cubrirse con antibióticos apropiados de acuerdo al antibiograma^{28,29}.

En modelos experimentales de formación de abscesos intraperitoneales intervienen organismos aerobios y anaerobios. Como ya se describió, sin la utilización de antibióticos dirigidos a los anaerobios, los animales desarrollan abscesos¹⁶.

El complejo capsular polisacárido (CPC) que se encuentra en la superficie bacteriana, es un factor de virulencia crítico del *B. fragilis*. El complejo tiene dos polisacáridos distintos: A y B. El proceso de inducción de absceso por este germen depende probablemente de la estimulación de linfocitos T por estos polisacáridos. Los animales deplecionados de células T CD4+/CD8 no pueden formar abscesos^{10,11}.

Respuesta inflamatoria en la peritonitis

El pronóstico de la peritonitis depende de la lucha entre dos fuerzas: la inmunidad local y sistémica del huésped por un lado y el volumen, naturaleza y duración de la contaminación por el otro.

Los microorganismos y sus productos estimulan las defensas celulares del huésped y activan numerosos mediadores inflamatorios que son responsables de la sepsis³⁰.

Durante la peritonitis, las citoquinas, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), las interleuquinas-1 (IL-1), y 6 (IL-6), la elastasa y otros mediadores aparecen en la circulación sanguínea³¹.

Su concentración, sin embargo, es mucho mayor en el líquido peritoneal, sugiriendo que la respuesta infecciosa-inflamatoria está compartimentalizada en la cavidad peritoneal³².

Los niveles séricos de las citoquinas se correlacionan con el puntaje del APACHE II y con el pronóstico de los pacientes. El TNF- α y la elastasa peritoneal disminuyen su concentración durante laparotomías repetidas en los enfermos que sobreviven y continúan altas en los que se mueren³³.

Los mediadores inflamatorios mencionados son liberados por los macrófagos peritoneales en respuesta a las bacterias y a sus productos. Los tejidos traumatizados durante la cirugía y la traslocación desde la luz del intestino son otras fuentes potenciales de citoquinas.

Estas citoquinas inicialmente estimulan las defensas peritoneales contra la infección, y en las fases tardías de la sepsis poseen un efecto adverso que resulta en daño tisular multiorgánico.

Son necesarios estudios experimentales y clínicos para poder distinguir los efectos beneficiosos de los adversos de las citoquinas, incluyendo la magnitud y el tiempo de su elaboración. A través de estos estudios se podrá valorar la utilidad y forma de bloquear su acción³³.

Tratamiento antibiótico de las peritonitis

A pesar de que la principal terapia para los pacientes con IIABD es la cirugía que intenta remover el origen de la infección, los antibióticos juegan un papel importante en la erradicación de los patógenos intraperitoneales^{34,35}.

El tratamiento antibiótico de las peritonitis secundarias debe actuar principalmente sobre *E. coli* y *B. fragilis*, como ya lo han demostrado estudios experimentales y clínicos. La administración empírica adecuada y precoz de antibióticos contra estas bacterias está bien establecido^{13, 36}.

La utilidad de los cultivos intraoperatorios ha sido cuestionada. Los resultados son raramente necesarios en el postoperatorio y no se usan para modificar el régimen antibiótico¹³.

Los *Enterococcus* y *Candida* que habitualmente se aíslan no se cubren por la terapia antibiótica^{14, 37, 38}. El empleo de un esquema antibiótico inapropiado se asocia con infección persistente y la modificación del tratamiento de acuerdo a los resultados del cultivo no mejorarían el pronóstico de acuerdo a algunos autores³⁹. En las peritonitis adquiridas en la comunidad, el cultivo intraperitoneal de rutina no es costo-efectivo. Estos pacientes resuelven su infección con un esquema antibiótico estándar^{37,38}.

La obtención de cultivos puede ser útil en pacientes con peritonitis terciaria, en reoperados, en aquellos tratados con inmunosupresores, en los que permanecen internados prolongadamente y en los que reciben diversos tipos de antibióticos^{37,40,41}.

La elección de tratamiento con un solo antibiótico (monodroga) o con combinación de antibióticos y la duración del tratamiento postoperatorio es tema de controversia.

Los estudios clínicos que comparen distintos esquemas terapéuticos deben incluir gran número de pacientes y causas homogéneas de IIABD, teniendo en cuenta también la severidad de las peritonitis⁴².

La efectividad de un determinado régimen antimicrobiano requiere ensayos clínicos con pacientes de alto riesgo cuya severidad ha sido estratificada con índices establecidos, por ejemplo: APACHE II, índice de peritonitis de Maunheim, índice de peritonitis de Altona II. Estos sistemas representan una herramienta de mucho valor para comparar y reglamentar distintos tratamientos⁴².

En algunos estudios iniciales se había establecido que la combinación de clindamicina con un aminoglucósido era efectiva en las IIABD^{43, 44}.

Actualmente los aminoglucósidos son menos utilizados debido a su nefrotoxicidad, sobre todo en casos que cursan con hipotensión arterial, insuficiencia renal pre-

vía y necesidad de terapia prolongada. En los pacientes de edad avanzada suelen producir lesión renal. Además, demuestran menor eficacia en IIABD que presentan pH ácido intraperitoneal.

Posteriormente, esquemas con una cefalosporina de tercera generación asociada a metronidazol han demostrado resultados favorables⁴⁵.

Recientemente, se establecieron diferencias en la selección de antibióticos según si la peritonitis era adquirida en la comunidad o si la infección era intrahospitalaria producida por gérmenes generalmente resistentes.

En las extrahospitalarias con infecciones de leve a moderada gravedad pueden utilizarse combinaciones como: metronidazol-ceftriaxona^{45, 46}, metronidazol-gentamicina^{43, 44} o un régimen monodroga, como ampicilina-sulbactam^{47, 48}.

Los organismos causantes de las peritonitis graves (postoperatorias, intrahospitalarias) tienen una alta tasa de mutación espontánea y producen grandes cantidades de beta lactamasas con resistencia a las drogas beta lactámicas. El sulbactam y el ácido clavulánico tienen escasa acción antibacteriana contra estos gérmenes.

Las drogas útiles en estos casos son los carbapenemes como imipenem^{49, 50} y meropenem⁵¹. En las infecciones intraabdominales severas, el imipenem como única droga ha demostrado efectividad. Este antibiótico debe reservarse para las peritonitis intrahospitalarias, en especial las postoperatorias.

La combinación piperacilina-tazobactam es activa también en infecciones severas intrahospitalarias y tiene efectos comparables con el imipenem^{50, 52}.

El *Bacteroides fragilis* presenta menos resistencia al metronidazol que a la clindamicina. Además el metronidazol produce menos colitis pseudomembranosa, razón por la cual es de primera elección para el tratamiento de infecciones por anaerobios. Su espectro de actividad incluye casi todos los bacilos Gram negativos anaerobios¹⁴. Es igualmente efectivo tanto por vía parenteral como oral.

La duración del tratamiento antibiótico después de la cirugía depende de la severidad de la sepsis. La mejoría clínica con desaparición de la fiebre y normalización del recuento de leucocitos son signos orientadores para la interrupción del tratamiento antibiótico^{34, 53, 54}.

En las apendicitis y colecistitis, cuando se resecan los órganos intraabdominales, la duración del tratamiento antibiótico es corta.

El tratamiento antibiótico de la peritonitis terciaria es motivo de discusión. Esta entidad se considera una inflamación peritoneal y sistémica persistente. Los antibióticos suelen ser inefectivos y pueden contribuir a la superinfección peritoneal con hongos u otros organismos.

La aparición de estos organismos de baja virulencia en la peritonitis terciaria refleja la severa inmunodepresión de los pacientes afectados. Conceptualmente, la peritonitis terciaria representa una respuesta inflamatoria sistémica con falla multiorgánica debida a la activación descontrolada de la cascada inflamatoria. Los antibióticos y las re-intervenciones quirúrgicas parecen tener poca utilidad en esta situación^{6, 55, 56}.

Fluoroquinolonas e infección intraabdominal

Las fluoroquinolonas han sido investigadas como sustitutos de los aminoglucósidos en infecciones intraabdominales. Experimentalmente, la combinación de ciprofloxacina y clindamicina fue tan efectiva como clindamicina y gentamicina en modelos de ratas con infección intraperitoneal⁵⁷.

En humanos se realizaron inicialmente algunos estudios con pocos pacientes en ensayos no controlados⁵⁸. Un trabajo clínico randomizado, multicéntrico, efectuado en Suecia, comparó pefloxacina-metronidazol contra gentamicina-metronidazol en el tratamiento de sepsis intraperitoneal, sin encontrar diferencia entre los dos grupos de pacientes⁵⁹.

Recientemente, nuevos ensayos clínicos demostraron la eficacia de metronidazol-ciprofloxacina inicialmente administrada por vía parenteral y luego por vía oral en infecciones intraabdominales⁶⁰.

Los resultados obtenidos en estudios clínicos, hasta ahora sugieren que la ciprofloxacina junto con el metronidazol estarían indicadas en peritonitis secundarias cuando existe insuficiencia renal o alergia a los betalactámicos. También han demostrado su utilidad en las infecciones producidas por gérmenes intrahospitalarios y en algunos casos de peritonitis terciaria cuando la bacteria es sensible a esta quinolona⁶⁰.

A pesar de su excelente actividad sobre gérmenes Gram negativos y buena actividad sobre los cocos Gram positivos, ciprofloxacina, ofloxacina y pefloxacina son inactivas contra gérmenes anaerobios^{61, 62}. Por esta razón, no pueden usarse como monodrogas en infecciones intraabdominales con flora mixta.

Las nuevas quinolonas como levofloxacina, sparfloxacina y, sobre todo, trovafloxacina poseen actividad *in vitro* contra anaerobios y difieren de las quinolonas antiguas por su mayor actividad sobre bacterias Gram positivas, manteniendo una acción similar sobre los gérmenes Gram negativos aerobios^{63, 64}.

Trovafloxacina, sparfloxacina y levofloxacina tienen actividad similar a la ciprofloxacina contra las enterobacterias (CIM₉₀ < 0,5µg/ml). Las especies de *Pseudomonas* tienen una excelente sensibilidad a la ciprofloxacina

(CIM₉₀ < 0,5µg/ml) y menor a las nuevas fluoroquinolonas (1µg/ml)⁶⁵.

La mayor diferencia entre las nuevas quinolonas, en especial entre trovafloxacin y ciprofloxacina, es que la primera tiene una excelente actividad sobre *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*⁶⁶.

En un estudio donde se cultivaron 438 bacterias de pacientes con IIABD se comparó la actividad *in vitro* de diversas quinolonas. Levofloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina y trovafloxacin tuvieron actividad comparable contra enterobacterias (CIM₉₀ <0,5µg/ml).

La ciprofloxacina y la trovafloxacin tuvieron la misma actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* (CIM₉₀ <0,25µg/ml). La trovafloxacin fue más activa que otras quinolonas sobre el *Enterococcus* (CIM₉₀ <0,5µg/ml). La trovafloxacin y la clinafloxacina demostraron excelente actividad sobre gérmenes anaerobios (*Bacteroides fragilis*: CIM₉₀ < 0,125µg/ml), similar al metronidazol e imipenem⁶⁷.

Hecht y Wesler comunicaron que la clinafloxacina y la trovafloxacin tienen excelente actividad sobre 5 grupos de anaerobios estudiados (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium sp*, *Peptoestreptococcus*, *Prevotella* y *Fusobacterias*). La trovafloxacin inhibe el 90% de estos anaerobios a una concentración menor que 2 µg/ml. La clinafloxacina tiene una actividad ligeramente superior sobre los mismos grupos de gérmenes⁶⁸.

Nord analizó la actividad *in vitro* de ciprofloxacina, ofloxacina, sparfloxacina y trovafloxacin contra *Peptoestreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* y *Fusobacterium*. Esta actividad se comparó con piperacilina/tazobactam, cefoxitin, imipenem, clindamicina y metronidazol. El imipenem, metronidazol y la trovafloxacin fueron los antibacterianos con mayor actividad antianaerobia⁶⁹.

Las quinolonas de tercera generación: levofloxacina, clinafloxacina, sparfloxacina, grepafloxacina y trovafloxacin se absorben fácilmente en el duodeno y yeyuno. Con excepción de la sparfloxacina, que se absorbe más lentamente, el resto alcanza la concentración sérica máxima entre 1 y 2 horas.

La penetración en los tejidos pulmonares y en las secreciones bronquiales es alta. También se observan elevadas concentraciones en riñón, vesícula biliar y tracto genital.

La tolerancia a las nuevas fluoroquinolonas es buena⁷⁰. Los síntomas adversos más frecuentes son gastrointestinales: náuseas y dispepsia. Se han comunicado mareos y cefaleas.

La ciprofloxacina inhibe el metabolismo de la cafeína y de la teofilina, resultando en efectos adversos como náuseas, vómitos y excitación del sistema nervioso central. La trovafloxacin, levofloxacina y sparfloxacina no tienen efectos sobre la teofilina⁷¹.

La vida media de trovafloxacin es de 10 horas, la de levofloxacina es de 8 horas y la de sparfloxacina de 18 horas. Estas vidas medias prolongadas permiten un régimen posológico de una vez por día. Existen formulas orales e intravenosas disponibles de trovafloxacin y de levofloxacina, lo que permitiría una transición del tratamiento parenteral al oral^{73, 74}.

En conclusión: la excelente actividad de las nuevas quinolonas (trovafloxacin, clinafloxacina) contra todos los grupos de gérmenes anaerobios y aerobios, su adecuada tolerancia, su administración una vez por día y su disponibilidad oral y parenteral sugieren que estos agentes podrían ser efectivos en el tratamiento de infecciones mixtas intraabdominales.

Futuros ensayos clínicos determinarán si las nuevas fluoroquinolonas pueden ser útiles en la profilaxis y terapéutica de las IIABD.

Bibliografía

1. Condon RE, Wittmann DH. Intraabdominal infections: In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): Infectious Diseases, second edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1998; 793-800.
2. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 1996; 224: 10-18.
3. Schein M. Management of severe intra-abdominal infection. *Surg Annu* 1992; 24: 47-68.
4. Butler JA, Huang J, Wilson SE. Repeated laparotomy for postoperative intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1987; 12: 702-6.
5. Johnson CC, Baldesarre J, Levison ME. Peritonitis: Update on pathophysiology, clinical manifestations and management. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1035-47.
6. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M. The natural history of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273: 117-23.
7. Wilson SE. A critical analysis of recent innovations in the treatment of intra-abdominal infection. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 11-17.
8. Saadia R, Lipman J. Antibiotics and the gut. *Eur J Surg* 1996; 576: 9-41.
9. Reemst PHM, Goor HV, Goris JA. SIRS. MODS and tertiary peritonitis. *Eur J Surg* 1996; 576: 47-9.
10. Tzianabos AO, Onderdonk AB, Rosner B. Structural features of polysaccharides that induce intraabdominal abscesses. *Science* 1993; 262: 416-20.
11. Tzianabos AO, Pantosti A, Baumenn H, Brisson JR, Jennings HJ, Kasper DL. Polysaccharide-mediated protection against abscess formation in experimental intra-abdominal sepsis. *J Clin Invest* 1995; 96: 727-2730.
12. Condon RE. Microbiology of intra-abdominal infection and contamination. *Eur J Surg* 1996; 576: 9-12.
13. Hopkins JA, Lee JCH, Wilson SE. Susceptibility of intra-abdominal isolates at operation: A predictor of postoperative infection. *Am Surg* 1993; 59:791-6.
14. Bartlett JG. Intra-abdominal sepsis. *Med Clin NA* 1995; 79: 599-617.
15. Wittmann DH, Bergstein JM, Frantzides C. Calculated empiric antimicrobial therapy for mixed surgical infections. *Infection* 1991; 19: S345-S350.
16. Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, Gorbach SL.

- Experimental intra-abdominal in rats: development of an experimental model. *Infect Immun* 1974; 10: 1250-1255.
17. Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie T, Sullivan-Seigler N, Gorbach SL. Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess. *Infect Immun* 1976; 13: 22-28.
 18. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Mechanisms of microbial synergy in polymicrobial surgical infections. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 151-170.
 19. Nichols RL, Smith JW, Balthazar ER. Peritonitis and intra-abdominal abscess: An experimental model for the evaluation of human disease. *J Surg Res* 1978; 25: 129-135.
 20. Nichols RL, Smith JW, Fossedal EN, Condon RE. Efficacy of parenteral antibiotics in the treatment of experimentally induced intrabdominal sepsis. *Rev Infect Dis* 1979; 1: 302-306.
 21. Montravers P, Andremont A, Massias L, Carbon C. Investigation of the potential role of *Enterococcus faecalis* in the pathophysiology of experimental peritonitis. *J Infect Dis* 1994; 169: 821-830.
 22. Barie PS. Emerging problems in Gram positive infections in the postoperative patient. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 55-64.
 23. Barie PS, Christou NV, Dellinger EP. Pathogenicity of the enterococcus in surgical infections. *Ann Surg* 1989; 212: 155-59.
 24. de Vera ME, Simmons RL. Antibiotic-resistant enterococci and the changing face of surgical infections. *Arch Surg* 1996; 131: 338-42.
 25. Davis JM, Huycke MM, Wells CL. Surgical Infection Society position on vancomycin resistant enterococcus. *Arch Surg* 1996; 131:1061-8.
 26. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg* 1986; 29: 247-50.
 27. Sawyer RG, Rosenlof LK, Adams RB, May AK, Spengler MD, Pruett TL. Peritonitis in the 1990s: changing pathogens and changing strategies in the critically ill. *Am Surgeon* 1992; 58: 82-7.
 28. Henderson VJ, Hirvela ER. Emerging and reemerging microbial threats. *Arch Surg* 1996; 131: 300-37.
 29. Sawyer MD, Dunn DL. Antimicrobial Therapy of intra-abdominal sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6:545-570.
 30. Parrillo JE. Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328:1471-7.
 31. Patel RT, Deen KI, Youngs J. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1994; 81: 1306-8.
 32. Holzheimer RG, Schein M, Wittmann DH. Inflammatory Mediators in Plasma and Peritoneal Exudate of Patients Undergoing Staged Abdominal Repair (STAR) for Severe Peritonitis. *Arch Surg* 1995; 130: 1314-20.
 33. Schein M, Wittmann DH, Holzheimer R, Condon RE. Hypothesis: Compartmentalization of cytokines in intraabdominal infection. *Surgery* 1996; 119: 694-700.
 34. Bohnen JMA, Solomkins JS, Dellinger EP. Guidelines for clinical care: Antiinfective agents for intra-abdominal infection: A Surgical Infection Society Policy Statement. *Arch Surg* 1992; 127: 83-9.
 35. Nichols RE. Surgical infections: Prevention and treatment-1965 to 1995. *Am J Surg* 1996; 172: 68-74.
 36. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intra-abdominal surgery affects the efficacy of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 486-94.
 37. Nathens AB, Rotstein OD. Antimicrobial therapy for intra-abdominal infection. *Am J Surg* 1996; 172 : 1S- 6S.
 38. Nathens AB, Rotstein OD. Therapeutic options in peritonitis. *Surg Clin NA* 1994; 74: 677-91.
 39. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991; 214: 543-9.
 40. Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg* 1994; 81: 989-91
 41. Schein M. Planned reoperations and open management in critical intra-abdominal infections: prospective experience in 52 cases. *World J Surg* 1991; 15: 537-45.
 42. Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, Piccioni E, Sgadari A, Gui D, et al. Prognosis in intra-abdominal infections. *Arch Surg* 1996; 131: 641-5.
 43. Smith JA, Skidmore AG, Forward AD, Clarke AM, Sutherland E. Prospective, randomized, double-blind comparison of metronidazol and tobramycin with clindamycin and tobramycin in the treatment of intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 1980; 192: 213-20.
 44. Harding GKM, Nicolle LE, Haase DA. Prospective, randomized, comparative trials in the therapy for intraabdominal and female genital tract infections. *Rev Infect Dis* 1984; 6 :S283-S292.
 45. Gorbach SL. Intra-abdominal infections: state of the art clinical article. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 961-7.
 46. Luke M, Iversen J, Sondergaard J. Ceftriaxone/ metronidazole is more effective than ampicillin/netilmicin/ metronidazole in the treatment of bacterial peritonitis. *Eur J Surg* 1991; 157: 397-402.
 47. Study Group of intraabdominal infections: A randomized controlled trial of ampicillin plus sulbactam vs. gentamicin plus clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections: A preliminary report. *Rev Infect Dis* 1986; 8: S583-S587.
 48. Yellin AE, Heseltine PNR, Berne TV, Appleman MD, Gill MA. The role of *Pseudomonas* species in patients treated with ampicillin and sulbactam for gangrenous and perforated appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 303-307.
 49. Hackford AW, Tally FP, Reinhold RB, Barza M, Gorbach SL. Prospective study comparing imipenem-cilastin with clindamycin and gentamicin for the treatment of surgical infections. *Arch Surg* 1988; 123: 322-326.
 50. Niinikoski J, Havia T, Alhava E, Paakkonen M, Miettinen P, Kivilaakso E et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastin in the treatment of intra-abdominal infections. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 255-261.
 51. Condon RE, Walker AP, Sirinek KR. Meropenem versus tobramycin plus clindamycin for treatment of intra-abdominal infections: results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 544-550.
 52. Polk HC, Fink MP, Laverdiere M, Wilson SE, Garber GE, Barie PS et al. Prospective randomized study of piperacillin/tazobactam therapy of surgically treated intra-abdominal infection. *Ann Surg* 1993; 59: 598-605.
 53. Lennard ES, Dellinger EP, Wertz MJ, Minshew BH. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 1982; 195:19-24.
 54. Stone HH, Bourneuf AA, Stinson LD. Reliability of criteria for predicting persistent or recurrent sepsis. *Arch Surg* 1985; 120: 17-20.
 55. Wittmann DH, Schein M. Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery. *Am J Surg* 1996; 172: 26S-32S.
 56. Pollok AV. At what point is infection cured but inflammation persists? *Eur J Surg* 1996; 576 : 13-5.

57. Lahnborg G, Hedstron KG, Nord CE. Efficacy of different antibiotics in the treatment of experimentally induced intra-abdominal sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10: 497-504.
58. Smith JA. Treatment of intra-abdominal infections with quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 330-3.
59. Swedisch Study Group (Kager L, Brismar B, Edlund C). A randomized multicentre trial of pefloxacin plus metronidazole and gentamicin plus metronidazole in the treatment of severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (suppl B): 173-80.
60. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB et al. Results of randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1996; 223: 03-315.
61. Neu HC. The quinolones. *Infect Dis Clin NA* 1989; 3: 625-39.
62. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 378-81.
63. Cohen MA, Huband MD, Gage JW, Yoder SL, Roland GE, Gracheck SJ. *In-vitro* activity of clinafloxacin, trovafloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrobiol Chemother* 1997; 40: 205-11.
64. Gooding BB, Jones RN. *In-vitro* antimicrobial activity of CP 99,219, a novel azabicyclo-naphthyridone. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 349-53.
65. Child J, Andrews J, Boswell F, Brenwald N, Wise R. The *in-vitro* activity of CP 99, 219, a new naphthyridone antimicrobial agent: a comparison with fluoroquinolone agents. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 869-876.
66. Wexler HM, Molitoris E, Molitoris D, Finegold SM. *In-vitro* activities of trovafloxacin against 557 strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2232-5
67. Citron DM, Appleman MD. Comparative *in-vitro* activities of trovafloxacin (CP-99,219) against 221 aerobic and 217 anaerobic bacteria isolated from patients with intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2312-16.
68. Hecht DW, Wexler HM. *In vitro* susceptibility of anaerobes to quinolones in the United States. *Clin Infect Dis* 1996; 23 S2-S8.
69. Nord CE. *In-vitro* activity of quinolones and other antimicrobial agents against anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis* 1996; 23 (suppl 1): S15-S18.
70. Guay DRP. The role of the fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 71S-85S.
71. Batty KT, Davis TM, Ilett KF, Dusci LJ, Langton SR. The effect of ciprofloxacin on the theophylline pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 305-11.
72. Vincent J, Teng R, Dogolo LC, Willivize SA, Friedman HL. Effect of trovafloxacin, a new fluoroquinolone antibiotic, on the steady-state pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: en prensa.
73. Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1996; 23: S19-S24.
74. Goldstein EJC. Possible role for the new fluoroquinolones (levofloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin and DU-6859a) in the treatment of anaerobic infections: review of current information on efficacy and safety. *Clin Infect Dis* 1996; 23: S25-S30.